

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-506807

(43) 公表日 平成8年(1996)7月23日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 45/00		8415-4C	
// A 6 1 K 31/13	ABL	9455-4C	
31/195	AED	9455-4C	
		9455-4C	A 6 1 K 37/04
		9455-4C	37/54
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平6-514315	(71) 出願人	マサチューセッツ アイ アンド イアー インファーマリー
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)12月6日		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ ストン チャールズ ストリート 243
(85) 翻訳文提出日	平成7年(1995)6月5日	(71) 出願人	ザ チルドレンズ メディカル センター コーポレーション
(86) 国際出願番号	PCT/US93/11833		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ ストン シャタック ストリート 55
(87) 国際公開番号	WO94/13275	(72) 発明者	リプトン スチュアート エー.
(87) 国際公開日	平成6年(1994)6月23日		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ニ ュートン ベレグリン ロード 43
(31) 優先権主張番号	07/984, 939	(74) 代理人	弁理士 清水 初志
(32) 優先日	1992年12月4日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP, KR		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緑内障の治療

(57) 【要約】

グルタミン酸塩濃度の上昇は、緑内障に関連しており、網膜神経節細胞に対する傷害は、グルタミン酸塩誘発毒性が促進することを抑制することが可能である化合物を、かかる毒性促進を抑制するに有効な濃度において、当該患者に投与することによって、制御することができる。

【特許請求の範囲】

1. 非血管新生型の緑内障に関連した網膜神経節細胞の傷害・損傷からヒト患者を保護する方法であって、前記方法が、グルタミン酸誘導毒性促進の拮抗物質からなる薬剤を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけヒトの患者に投与することからなり、前記拮抗物質が血液脳関門および血液網膜関門を通過することが可能であることを特徴とする方法。
2. ヒト患者において緑内障に関連した傷害・損傷から網膜神経節細胞を保護する方法であって、前記方法が、グルタミン酸誘導毒性促進の拮抗物質からなる薬剤を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけヒトの患者に投与するに際して、前記拮抗物質が、L型電位依存性Ca⁺⁺チャンネルに対する直接的な影響が実質的に存在しないことを特徴とする方法。
3. 非血管新生型の緑内障に関連した網膜神経節細胞の傷害・損傷からヒト患者を保護するための薬剤を製造する方法において、前記薬剤が、グルタミン酸誘導毒性促進の拮抗物質を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけ含有し、なお前記拮抗物質が血液脳関門および血液網膜関門を通過することが可能であることを特徴とする方法。
4. ヒト患者において緑内障に関連した傷害・損傷から網膜神経節細胞を保護するための薬剤を製造する方法において、前記薬剤が、グルタミン酸誘導毒性促進の拮抗物質からなる薬剤を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけ含有し、前記拮抗物質が、L型電位依存性Ca⁺⁺チャンネルに対する直接的な影響が実質的に存在しないことを特徴とする方法。
5. 前記拮抗物質が血液-脳関門および血液-網膜関門を通過することが可能である、請求項2または請求項4記載の方法。
6. 前記緑内障が慢性閉塞隅角緑内障である、請求項1から4のいずれか記載の方法。
7. 前記緑内障が原発性開放隅角緑内障である、請求項1から4のいずれか記載の方法。
8. 前記緑内障が偽剥脱性緑内障である、請求項1から4に記載の方法。

9. 請求項2または請求項4に記載の方法において、前記拮抗物質が血液-脳関門および血液-網膜関門を通過することが可能である方法。

10. 請求項1から4のいずれかに記載の方法において、前記薬剤が前記患者に対して局所的に投与される方法。

11. 請求項1から4のいずれかに記載の方法において、前記薬剤が前記患者に対して経口によって投与される方法。

12. 請求項1から4のいずれかに記載の方法において、前記薬剤が前記患者の硝子体内に投与される方法。

13. 前記拮抗物質がNMDAレセプターチャンネル複合体の拮抗物質である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

14. 前記拮抗物質が、NMDAレセプターチャンネル複合体を介して作動しないグルタミン酸塩誘発毒性促進の拮抗物質である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

15. 前記拮抗物質が表2に掲げられた拮抗物質である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

16. 前記薬剤が慢性的に投与される、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

17. 表2に掲げられたグルタミン酸塩誘発毒性促進の拮抗物質が、表3、表4または表5に掲げられたグルタミン酸塩毒性促進の拮抗物質と組合せて用いられる、請求項1から2のいずれかに記載の方法。

18. 前記薬剤がさらに、表2に掲げられたグルタミン酸塩毒性促進の拮抗物質に、表3、表4または表5に掲げられたグルタミン酸塩毒性促進の拮抗物質を組合せてなるものである、請求項3から4のいずれかに記載の方法。

19. グルタミン酸塩毒性促進の前記拮抗物質が表2に掲げられた化合物である、請求項7に記載の方法。

20. グルタミン酸塩毒性促進の前記拮抗物質が表2に掲げられた化合物である、請求項8に記載の方法。

21. グルタミン酸塩毒性促進の前記拮抗物質が表2に掲げられた化合物であ

る、請求項9に記載の方法。

22. グルタミン酸塩毒性促進の前記拮抗物質が、細胞からのグルタミン酸塩の放出を制限する化合物である、請求項1から4項のいずれかに記載の方法。

23. グルタミン酸塩毒性促進の前記拮抗物質が、グルタミン酸塩と細胞膜のグルタミン酸塩レセプターとの相互作用の結果生ずる細胞内神経毒性を阻害する化合物である、請求項1から4項のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

緑内障の治療

技術分野

本出願は、緑内障治療方法に関する。

背景技術

緑内障は、65才以上の人々のほぼ5パーセントまた80才以上の人々の14パーセントが罹患している。緑内障症状から生じる失明は、眼内圧力が増加することによって視神経の傷害が進行しかつその結果網膜の神経節細胞が喪失するためであるとされてきた (Quigley et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19:5050, 1980)。従って、治療方法は、専ら眼内圧力の管理が中心となっていた。

緑内障を治療するために、これまでに多くの化合物が提案されてきた。一般的には、ホーリントン、アメリカ合衆国特許第4,425,346; コムロら、アメリカ合衆国特許第4,396,625; グビンら、アメリカ合衆国特許第5,017,579; ヤマモリら、アメリカ合衆国特許第4,396,625; およびボーダーら、アメリカ合衆国特許第4,158,005を参照のこと。

現在のところ、眼内圧力を医学的に制御する方法は、縮瞳薬（例えば、ピロカルピン等）、エピネフリン誘導体（例えば、ジピバロイルエピネフリン等）または局所用ベータ遮断薬（例えば、チモロール等）を局所点眼または経口投与することからなっている。アベルソンのアメリカ合衆国特許第4,981,871によれば、上昇した眼内圧力を治療するために、クラス I の電位依存性 Ca^{++} チャンネル遮断剤を使用することが開示されている（具体的には、アベルソンのアメリカ合衆国特許第 4,981,871号においては、ベラパミールの使用が開示されているが、ベラパミールは血液-脳関門を通過しないしまた網膜神経節細胞に到達しない）。

縮瞳薬は、特にレンズの不透明性が存在する場合は患者の視力を低下させる可

能性がある。例えばチモロールTM（登録商標）などの局所用ベータ遮断薬は、例えば疲労、錯乱、または喘息等の全身性副作用と関連しており、また局所用ベータ遮断薬を急速に投薬中断した場合、心臓症状の増悪が報告されている。例えば、アセタゾールアミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤の経口投与もまた用いてもよい

が、これら薬剤は慢性代謝性アシドーシスを含む全身性副作用に関連して可能性はある。

現在の治療方法でも眼内圧力を低下させることが出来ない場合は、通常はレーザー処置またはドレナージ手術（例えば線維柱切除術など）が用いられる。

発明の概要

我々は、緑内障はグルタミン酸塩の濃度の上昇が関連していることを発見した。我々は、更に、緑内障の管理、特に網膜神経節細胞の保護は、グルタミン酸塩誘発毒性を軽減させ得る化合物を、有効な濃度において緑内障患者に投与する。かくしてかかる毒性に起因して生じる網膜神経節細胞の喪失を低下させることによって達成できることを発見した。

本発明の基礎となっているもう一つの背景として、グルタミン酸塩介在レセプタの活性化によって Ca^{++} が過剰に流入することが、毒性を促進させる根底をなすものと考えられる。このような毒性を促進させることに関与し得るカルシウム透過性イオンチャネルの種類としては、電位依存性 Ca^{++} チャネル、NMDAレセプタチャネル複合体およびグルタミン酸塩（即ち興奮性アミノ酸）レセプタと直接結合した他のチャネルを含めて数種類のものを以下に記載する。このようなチャネルはについては、以下において概説がなされている：「Sommer, B. and Seeburg, P.H. Glutamate receptor channels: novel properties and new clones. Trends Pharmacological Sciences 13:291-296 (1992)」 「Nakanishi, S. Molecular Diversity of glutamate receptors and implications for brain function. Science 248:597-603 (1992) .」

本発明の一つの局面は、血液-脳関門および血液-網膜関門を通過する能力を有するグルタミン酸塩誘発毒性促進拮抗物質を非血管新生緑内障、即ち、一般に“血管新生”緑内障と称される病型以外の全ての病型の緑内障-に罹患したヒト患者に投与することを特徴とする。本発明の第二の局面は、L型電位依存性 Ca^{++} チャネルによって媒介されるグルタミン酸塩毒性に対しては重大な直接的影響を与えず、その代わりに下記に詳述するその他の機構によって媒介されるグルタミン酸塩毒性に影響を及ぼす拮抗薬を使用することを特徴とする。我々は、あ

る化合物が「Karschian and Lipton, J. Physiol. 418:379-396 (1989)」において記載された一般的な方法または当業者にとって公知であるL型 Ca^{++} チャンネルの拮抗薬を測定するその他の方法によってグルタミン酸塩誘導効果を測定する実験において統計的に有意の結果をもたらすならば、L型電位依存性 Ca^{++} チャンネルによって媒介されるグルタミン酸塩毒性に対して重大な直接的影響を有すると考えられる（我々は、このようにして測定した直接的影響を、他のチャンネルによって媒介され、その代わり電位依存性 Ca^{++} チャンネルを貫流する流れを引き起こす促進毒性の二次的影響と比較する。）。具体的に言えば、本発明のかかる局面は、クラスI電位依存性 Ca^{++} チャンネル拮抗物質ではない化合物、例えばフェニルアルキルアミンではない化合物などを使用することを特徴とする。好ましくは、本発明のかかる第二の局面は、N-メチル-D-アスパラギン酸塩（NMDA）レセプターチャンネル複合体の拮抗物質および下記にて詳述するその他のグルタミン酸塩レセプター拮抗物質とを特徴とする。本発明に従ったその他の有用な化合物としては、非NMDAレセプターの拮抗物質—例えばグルタミン酸塩誘発毒性促進の拮抗物質が挙げられるが、この拮抗物質はNMDAレセプターチャンネル複合体を経由して介在された毒性促進（例えば、当業者にとって公知である実験においてNMDAによって惹起される毒性促進）には実質的には影響を及ぼさず、その代わりに他のグルタミン酸塩レセプターを経由して介在される毒性促進に拮抗することによって作動する。また、かかる第二の局面の拮抗物質は、本発明の第一の局面の好ましい態様において使用される。

これら二つの局面に従えば、本発明は、原発制緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、（水晶体包）偽剥脱、またはその他の亜病型の緑内障または高眼圧症に罹患した患者を治療するために好ましく使用される。好ましくは、かかる薬剤は、投与期間中における患者の眼内圧力の変動に無関係に長期間に亘って（例えば、少なくとも6カ月および好ましくは少なくとも1年間）投与される。

本発明のこれら二つの局面において使用される特に好ましい化合物としては、当該NMDAレセプターチャンネル複合体の拮抗物質がある。“NMDAレセプター拮抗物質”なる用語には、以下を含む亜種のNMDA拮抗物質が含まれる。

即ち、a) チャンネル遮断物質、非競合的に動作してNMDAレセプターチャンネルを遮断する拮抗物質；b) レセプター拮抗物質-NMDAと競合しNMDA結合部位に作用する拮抗物質；c) グリシン協同作動部位または例えば亜鉛部位、マグネシウム部位、レドックス転形部位またはポリアミン部位等のいくつかの転形部位の全ての何れかにおいて作用する薬剤；d) NMDAレセプター刺激の下流効果を阻害する薬剤、例えばNMDA刺激によるプロテインキナーゼCの活性化を阻害する薬剤、抗酸化剤やホスファチジルイノシトールの代謝を低下させる薬剤等である。

本発明において有用であるその他の化合物としては、下記においてさらに詳述する電位依存性カルシウムチャンネル拮抗物質、特に血液-脳および血液-網膜関門を通過しかつ慢性的に投与することができる当該拮抗物質が挙げられる。その他の好ましい薬剤は、非NMDAレセプター（上記にて論じたNMDAレセプター複合体以外のグルタミン酸塩レセプターの種類）の拮抗物質として作用するものであり、イオン作用性のグルタミン酸塩レセプターを遮断するかまたは代謝作用性グルタミン酸塩レセプターと相互作用する薬剤が挙げられる（Nakanishi、上記参照）。その他の好ましい薬剤は、細胞からのグルタミン酸塩の放出を制限する（低下させる）よう作用し、かくして興奮性神経毒性プロセスにおいてグルタミン酸塩レセプターの下流で作用することになる。さらに別の薬剤としては、

グルタミン酸塩レセプター刺激により生ずる影響を遮断することによって、即ちグルタミン酸塩が細胞膜グルタミン酸塩レセプター、例えば膜グルタミン酸塩レセプターの刺激を受けた後で細胞内カルシウムの増加を阻害する薬剤（ダントロレン（Dantrolene）のような）などとの相互作用の結果、作用するものであってもよい。

最も好ましい化合物は、血液-脳関門または血液-網膜関門を通過することができる化合物である；これらの化合物は、経口、静脈内または局所的に投与すればよく、血液-脳関門を含め介在する関門を通過して網膜神経節細胞に到達する。血液-脳関門を自由に通過しない化合物はそれ程好ましくはない。しかし、これ

らの化合物は、硝子体内から網膜に投与すればよい。血液-脳関門を通過することが出来る能力が中程度である化合物である場合は、投与方法は、必要な投薬量やその他の要因に依存して異なる。

かかる好ましい化合物としては、アマンタジン誘導体（例えば、ネマンチン、アマンタジン、およびリマンタジン）、ニトログリセリン、デクストルファン、デクストロメトルファンおよびCGS-19755が挙げられる。一般的には、表2に挙げた化合物を参照。

本発明は、緑内障患者において網膜神経節細胞および視神経からなるこれらの軸索の損傷を低減または防止（要望処置を含む）するために有用である。

本発明のその他の特徴および利点は、本発明の好ましい態様に関する以下の記載およびクレームから明らかとなるであろう。

好ましい態様の記載

図面について先ず簡単に記載する。

図面

図1は、比較対照の硝子体と比較した緑内障患者硝子体中の正規化したアミノ酸濃度の棒グラフである。

図2は、緑内障患者硝子体中のグルタミン酸塩のアミノ酸濃度を緑内障罹患年数に対してプロットしたグラフである。

硝子体中のグルタミン酸塩濃度の上昇は、緑内障が媒介した視神経の損傷・傷害に関連していることを明示する詳細な説明を以下にする。我々は、特定の理論に自らを束縛したいと思っているのではない。しかしながら、十分に文書化された文献によって、網膜ニューロンを含めて中枢神経系のニューロンに対してグルタミン酸塩が及ぼす毒性促進効果が確立されているのに鑑みて、本発明の化合物は、グルタミン酸塩誘発毒性促進を遮断・阻害する能力があり、緑内障を治療する上で有用である可能性は高い。また、当業者に対して、網膜神経節細胞の損傷・傷害を低減するかまたは防止するに際してレセプター拮抗物質が有する潜在的効果・効能を測定・決定するために必要な指導手本となる測定法に就いても概略説明する。

グルタミン酸塩の硝子体内濃度の検出方法

26人の緑内障患者および非緑内障患者（マサチューセッツ眼・耳診療所の総合眼・緑内障相談部に入院中）から硝子体試料をとり、分析した。試料は、微量遠心機（Microfuge）において4℃で60分間高速で遠心分離した。上清液を直ちに液体窒素で凍結し、アミノ酸濃度の測定を行うまで-80℃で貯蔵した。アミノ酸分析は、マサチューセッツ総合病院の神経化学研究室で行った。分析直前に各試料にサリチル酸を加えた。分析は、以前に詳細に記載したように（Lipton, et al. Neuron, 7:11, 1991）、ベックマンアミノ酸分析装置（6300型）で陽イオン交換により行った。三人の白内障比較対照および三人の緑内障患者から採取した試料について重複分析を、ボストン小児病院のアミノ酸研究室で行った。これらの重複実験の数値は、全ての症例においてマサチューセッツ総合病院の研究室で得られた結果と9%以内で一致した。

試料は、診断された緑内障および白内障の患者15人および白内障単独罹患患者11人から採取した。緑内障（原発性隅角開放、慢性閉塞隅角または硝子体包偽剥脱の何れか）罹患患者はそれぞれ、白内障手術前少なくとも1年間は抗緑内障治療を受けていたか、または、眼内圧力制御のためフィルタリング手術を受けたことがある者であった。

アミノ酸分析の結果、緑内障および白内障罹患患者においては、白内障罹患比較対照と比較して、グルタミン酸濃度がほぼ二倍増加していることが判明した（図1および表1）。データは、スチューデント（Student）の検定で解析し、 $p < 0.0001$ で有意であった。グルタミン酸塩は別にして、アミノ酸濃度においてその他統計的に有意の変動は一切、これらの患者においては検出されなかった。これらのデータはさらに、患者年齢、眼の軸長、性、人種、白内障の病型または重症度（術前判断による）、緑内障の病因、または抗緑内障治療の種別によって層別化した。白内障の有無および重症度（術前検査および白内障病型に基づいた）は、比較対照群と緑内障群との間で類似していた。即ち、白内障単独罹患患者群は、近似比較対照群として用いることが可能であった。

表1: 比較対照および緑内障患者の硝子体内におけるアミノ酸濃度

アミノ酸*	比較対照	緑内障
アラニン	167.4±44.3	159.1±50.7
アスパラギン酸塩	検出不可能†	検出不可能†
グルタミン酸	12.6±1.8	22.3±2.8
グルタミン	479.0±33.1	466.1±41.1
グリシン	22.9±5.0	27.6±22.9
ヒスチジン	34.2±3.7	32.5±3.3
イソロイシン	35.1±1.2	34.1±4.4
ロイシン	77.9±2.5	73.6±7.9
リジン	106.3±4.6	101.5±7.7
メチオニン	21.5±2.2	20.1±2.9
フェニルアラニン	63.4±4.7	58.9±6.9
セリン	105.5±8.7	98.6±7.6
スレオニン	57.5±6.5	56.8±7.3
チロシン	15.8±1.3	15.6±1.2
バリン	143.6±19.1	143.2±19.4

注記:

(*) 濃度は全て、 $\mu\text{mols/liter}$ ±標準偏差である；表中に記載しないアミノ酸は、分析しなかった。

(†) $5\mu\text{mols/liter}$ 以下。

(*) 比較対照と比較して、 $P < 0.0001$ においてスチューデント t 検定で有意であった。

これらの患者において検出されたグルタミン酸塩濃度も、診断された疾病の発症からの時間を関数としてプロットし、また白内障単独罹患患者は時間ゼロにおいてプロットした。これらのデータのグラフを図2に示す。描いた直線に対する相関係数は、 $y = 0.702$ である。即ち、定量した緑内障性硝子体の全てにおいて増大していたが、グルタミン酸塩濃度と緑内障に起因した失明段階との間におい

て直接的な相関関係がある。

グルタミン酸塩濃度が増加すると、NMDAによって媒介された活性化によりニューロンが損傷され得る。また、非NMDAレセプターのグルタミン酸塩（またはコンジナー）による活性化も、網膜神経節細胞喪失の原因になる可能性がある。また仮にNMDA分布が圧倒的であるとしても、非NMDAレセプターのグルタミン酸塩による活性化を制御することは重要となる。一般的には、「Sucher et al. J. Neurosci., 11:966 (1991)」を参照のこと。

緑内障性硝子体中において見出された毒性濃度のグルタミン酸塩に関する一つの説明は、かかるグルタミン酸塩は緑内障プロセスによって誘起されたかかる破壊の過程において死滅する細胞から放出される、ということであり（Faden et al. Science, 244:798~800 (1989)）、また、緑内障プロセスの眼圧上昇が、細胞に対して外傷性傷害を引き起こしうる。グルタミン酸塩がこのようにして放出された結果、逆にさらなるニューロンの傷害に直接つながる。第二の可能性は、緑内障発症プロセス（恐らくは、細胞体患部にかかる圧力が増大することによって）が、損傷された網膜細胞の透過性が増加につながり、その結果グルタミンアーゼの細胞内貯蔵物を暴露されることになる。このことは、グルタミンのグルタミン酸塩への転化を促進させることになる。しかしながら、生成機構が如何なるものであろうとも、このような神経毒は、緑内障母集団においては増大し、従って、かかる疾病における網膜神経節細胞の破壊とその後の失明に関与することになる。

拮抗物質の選択

このような毒性促進が緑内障に関連しているという我々の発見に鑑みて、本発明は、いくつかの特異的な性質を有する拮抗物質を特徴とするのである。即ち、血液-脳関門および血液-網膜関門を通過することが出来る能力および眼内圧力がそれまでに通常の範囲内に制御されていても、慢性的に投与を行うことが出来ること、である。こうしたガイドラインの範囲にあれば、グルタミン酸塩誘発毒性促進の適当な拮抗物質であれば如何なるものでも、本発明に従って使用してもよい。上記のように、好ましい態様においては、グルタミン酸塩レセプターチャ

ンネル複合物のN-メチル-D-アルパラギン酸塩(NMDA)亜種を、網膜神経節細胞および視神経からなるこれらの軸索に対する緑内障関連傷害、ならびにその後の失明を低減またはこれを防止するために、使用してもよい。かかるNMDAレセプター拮抗物質の多くは、すでに同定されている(Watkins et al., Trends in Pharmacological Sci. 11:25, 1990、参照として本明細書に含まれる)。NMDAレセプターとしてすでに承認されている以下に記載の亜種が幾つか存在している：即ち、チャンネル遮断物質—つまり非競合的に作動して、NMDAレセプターチャンネルを遮断する拮抗物質；b) レセプター拮抗物質—NMDAと競合して、NMDA結合部位において作用する拮抗物質；c) グリシン補作動部位または例えば亜鉛部位、マグネシウム部位、レドックス転形部位またはポリアミン部位等のいくつかの転形部位の全ての何れかにおいて作用する薬剤；d) NMDAレセプター刺激の下流効果を阻害する薬剤、例えばNMDA刺激によるプロテインキナーゼCの活性化を阻害する薬剤、抗酸化剤やホスファチジルイノシトールの代謝を低下させる薬剤等である。

本発明において有用であるその他の化合物を、以下に挙げる。その他のNMDAレセプター拮抗物質、例えばイオン作用性グルタミン酸塩レセプターを遮断するかまたは代謝作用性グルタミン酸塩レセプターと相互作用する薬剤など、電位依存性カルシウムチャンネル拮抗物質(LNTおよびP型チャンネルに対する)(Bean, B.P. Annu. Rev. Physiol. 51:367-384 (1989) ; Hess, P. Annu. Rev. Neurosci. 13:337-356 (1990)) や下記において詳述するもの、およびグルタミン酸

塩の放出を低下させ、かくして興奮性神経毒性プロセスの上流において作用する薬剤。

下記する表2には、電位依存性カルシウムイオンチャンネルを介して作動しない、種々の適当なNMDAおよび非NMDAレセプターを掲げている。表3～表5には、電位依存性Ca⁺⁺チャンネルの拮抗物質が掲げているが、これらは、それ自体で本発明の第一の局面に関連して使用することが可能であり、かつまた本発明の第二の局面においてその他の拮抗物質と組合せて使用することもできる。

表2 (1 ページ)

NMDA拮抗物質	NMDA拮抗物質	NMDA拮抗物質
1. 競合的NMDA拮抗物質（作動物質結合部位で作用）	2. チャンネル遮断剤（非競合的NMDA拮抗物質）	3. NMDAレセプターのグリシン部位における拮抗物質
CGS-19755（パカイール）及びその他のピペリジン誘導体、D-2-アミノ-5-ホスホ吉草酸塩、D-2-アミノ-7-ホスホノヘプタン酸塩（AP7）	MK-801（ジゾシルピン）及びその他のジベンジオシクロヘプテン（メルク）	キヌレン酸塩、7-クロロキヌレン酸塩、5, 7-クロロキヌレン酸塩、チオール誘導体及びその他の誘導体（メルク）
CPP { [3- (2-カルボキシピペラジン-4-yl-プロピル)-1-ホスホン酸] }	シグマレセプターリガンド、例えばデキストロトルファン・デキトロメトトルファン、及びモルフィナ誘導体（ホフマンラロッシュ）、例えばカラミフェン及びリムカゾール（やはりカルシウムチャンネルを遮断）	インドール-2-カルボン酸

LY274614、CGP39551、CGP37849、LY233053、LY233536	ケタミン、チレタミン及びその他のシクロヘキサン類	DNQX
オーホスホボモセリン	フェンシクリジン（PCP）と誘導体、及びピラジン化合物	キノキサリン又はオキシジアゾール誘導体、CNQX、NBQXを含む
MDL100、453	メマンチン、アマンタジン、ニマンタジン及び誘導体	
	ジアミン類	
	Conus geographusからのコナントカンペプチド	
	アガトキシン-489	

表2 (2 ページ)

NMDA拮抗物質	NMDA拮抗物質	NMDA拮抗物質
4. NMDAレセプターの ポリアミン部位	5. NMDAレセプターの レドックス部位	6. その他の非競合的 NMDA拮抗物質
アルカインと関連ピグア ニジン類、及び生物発生 ポリアミン類	酸化及び還元グルタチオ ン	ヘキスト831917 89
イフェンプロジル及び関 連薬剤	PQQ (ピロロキノリン キノン)	SKBカルベジロール
ジエチレントリアミンS L82.0715	酸化窒素 (NO) 又は下 記ボックスに掲げたもの を含む一酸化窒素のその 他の酸化状態 (NO ⁺ 、 NO ⁻) を生成する化合 物	
1, 10-ジアミノデカ ン (及び関連 逆作動物 質)	ニトログリセリンと誘導 体、ナトリウムニトロブ ルシド及び本表の5ペー ジに掲げたその他のNO 生成物質	

	酸化窒素シンターゼ (NOS) 阻害剤: N-モノメチル-L-アルギニン (NMA)、N-アミノ-L-アルギニン (NAA) N-ニトロ-L-アルギニン (NNA)、N-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル、N-イミノエチル-L-オルニチンを含むアルギニン酸同族体	
	フラビン阻害剤: ジフェニルイオジニウム: カルモジュリン阻害剤、トリフルオロペリジン	
	カルシニューリン、例えば FK-506 (カルシニューリン及びNOSジホスホリラーゼを阻害する)	

表2 (3 ページ)

NMDAの下流効果の阻害剤	NMDAの下流効果の阻害剤	非NMDAレセプター拮抗物質
7. NMDA刺激によるプロテインキナーゼC活性化を阻害する薬剤	8. レセプター活性化による下流効果	9 A. 非NMDA拮抗物質 (競合的)
MDL 27, 266 (メルダウ) 及びトリアゾロン誘導体	8 a. ホスファチジルイノシトール代謝を低下させるもの	CNQX、NBQA、YM900、DNQX、PD140532
モノシアログングリオシド (例えばフィディアコープのGMI) やその他のグングリオシド誘導体 LIGA20、LIGA4 (カルシウムATPaseを介してカルシウム排出に影響を及ぼす)	カッパオピオイドレセプター作動票: U50488 (アップジョン) 及びジノルファン	AMOA (2-アミノ-3 [3-9-カルボキシメトキシル-5-メトキシルイソキサゾール-4-イル] プロピオネート]
	カッパオピオイドレセプター作動票: PD117302、CI-971	2-ホスホホノエチルフェニルアミン誘導体、即ち5-エチル、5-エチル、5-トリフ

		ルオロメチル
	8 b. 過酸化水素とフリーラジカル傷害を低下させるもの、例えば抗酸化剤	
	21-アミノステロイド（ラザロイド類）例えばU74500A、U75412E及びU74006F	9 B. 非NMDA非競合的拮抗物質
	U74389F、FLE26749、トロロックス（水溶性アルファトコフェロール）、3, 5-シアルコキシ-4-ヒドロキシベンジルアミン	GYK152466
	酸化窒素（NO）又は下記ボックスに上げるものを含むその他の一酸化窒素の酸化状態のもの（NO ⁺ 、NO ⁻ ）	エバンスブルー

	ニトログリセリンと誘導体、ナトリウムニトロプルシド及びその他の本表の5ページに上げるNO生成物質	
	酸化窒素シンターゼ (NOS) 阻害剤: B-モノメチル-L-アルギニン (NMA)、N-アミノ-L-アルギニン (NAA)、N-ニトロ-L-アルギニン (NNA)、N-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル、N-イミノエチル-L-ホルニチン等のアルギニン同族体	

表2 (4 ページ)

向代謝性グルタミン酸塩 レセプターに於いて活性 である薬剤	グルタミン酸塩放出を低 下させるもの	グルタミン酸塩レセプ ター刺激の後、細胞内 カルシウムを低下させ る薬剤
10 a. 向代謝性グルタ ミン酸塩レセプター遮断 剤	11. グルタミン酸塩放 出を低下させる薬剤	12 a. 細胞内カルシ ウム放出を低下させる 薬剤
AP3 (2-アミノ-3 -ホスホノプリオン酸)	アデノシン及び例えばシ クロヘキシルアデノシン 等の誘導体	ダントロレン (ナトリ ウムダンドリウム) : リアノジン (又はリア ノジン+カフェイン)
10 b. 向代謝性グルタ ジ酸塩レセプターの作動 物	CNS 1145	12 b. 細胞内カルシ ウムATPaseを阻 害する薬剤
(1S, 3R)-1-ア ミノ-シクロペンタン- 1, 3-ジカルボン酸 [(1S, 3R)-ACP D]、一般には“トラン ス-ACPDと称される	コノペプチド: SNX- 111、SNX-183 、SNX-230	タブシガリン、シクロ ピアゾン酸、BHQ ([2, 5-ジ (三級ブ チル1, 4-ベンゾヒ ドロキノ-2, 5- ジ- (三級ブチル)-

		1, 4-ベンゾヒドロ キノン)]
	オメガ- Ag s-IVA 、ジョウゴグモの毒液由 来毒素	
	酸化窒素 (NO) 又は下 記ボックスに上げるもの を含む一酸化窒素のその 他の酸化状態のものを生 成する化合物	
	ニトログリセリンと誘導 体、ナトリウムニトロプ ルシド及び本表の5ペー ジに掲げるその他のNO 生成物質酸化窒素シンタ ーゼ (NOS) 阻害剤、 N-モノメチル-L-ア ルギニン (NMA)、N -アミノ-L-アルギニ ン (NAA)、N-ニト ロ-L-アルギニン (N NA)、N-ニトロ-L -アルギニンメチルエス	

	テル、N-イミノエチル -L-オルニチンを含む アルギニン同族体	
--	--	--

表2 (5 ページ)

追加のNO生成化合物
イソソルバイド二硝酸塩 (イソルジル)
S-ニトロソカプトリル (SnoCap)
酸化窒素結合血清アルブミン (SA-NO)
酸化窒素結合カテプシン (カテプシン-NO)
NO結合した組織プラスミノーゲン活性 因子 (TPA-NO)
SIN-1 (又SIN1又はモルシドミ ンとしても知られている)

イオン-ニトロシル複合体（例えば、ニトロシル-イオン複合体、 Fe^{2+} 状態での鉄を含む）
ニコランジル

表 3

電位依存性カルシウムチャンネルの拮抗物質（N、L、T、Pおよびその他の型）

ジヒドロピリジン	（例えば、ニモジピン）
フェニルアルキルアミン	（例えば、ベラパミル、（S）-アモパミル、D-600、D-888）
ベンゾチアゼピン類	（例えば、ジルチアゼムなど）
ベプリジルおよび関連薬剤	
ジフェニルブチルピペリジン	
ジフェニルピペラジン類	（例えば、フルナリジン／シナリジン系列物）
HOE 166および関連薬剤	
フルソピリレンおよび関連薬剤	
毒素類および天然化合物	（例えば、へび毒素- ω コノトキシン GVIAおよびGVIIA、マイトトキシン、タイカトキシン、テトラニジン、ホロレナトキシン、プレクトレウリストキシン、ジョーゴグモ毒液やそのトキシンフラクション、 ω -アガトキシンIIIAや ω -アガトキシンIVAを含むアガトキシン類）

表4

ジヒドロピリジンカルシウムチャンネル拮抗物質

ニフェジピン	KW3049
ニルジピン	オキソジピン
PY108-068 (ダロジピン)	CD349
メスジピン	TC81
GX 1048	YM-09730-5または (4S) DHP
フロリジン	MDL72567
ニトレジピン	Ro18-3981
ニソルジピン	DHP-218
ニモジピン	ニルバジピン
ニカルジピン	アモルジピン
フェロジピン	8363-S
PN200-110 (イスラジピン)	イオジピン
CV4093	アジドピン

第5表

その他のカルシウムチャンネル拮抗物質

ジクロフライム	D-600
ピモザイド	D-888
プレニルアミン	スミスクライン9512
フェディライン	ラノルジン
ペルヘキシリン	リドフラジン
ミオフラジン	CERM-11956
フルナリジン/シンナリジン系列	R-58735/R-56865
ベラパミル	アミロライド
ジルフィアジン	フェニトイン
ジプロペルビン	チオリダジン
(S)-エモパミル	三環系抗鬱(うつ)剤

インビトロ (in vitro) におけるニューロン細胞死滅測定

拮抗物質は、グルタミン酸塩と一緒にインビトロで培養した網膜神経節細胞におけるニューロン細胞の死滅を測定・モニターすることによって本発明の方法における有用性を試験してもよい。かかる拮抗物質がニューロン細胞死滅を低減させる能力を、グルタミン酸塩と当該薬剤とともに一夜培養した生存細胞を算定することによって測定する。

出生後ラットから採取した網膜神経節細胞を同定し、これらの生存力を以下のようにして確認する。全身麻酔下で、蛍光染料の顆粒状青色色素(マクロモレキュラーレヘミー、ウムシュタット、FRG)を生理食塩水のほぼ2%(W/V)溶液として、生後4日ないし7日のロングエヴァンスラット(マサチューセッツ州、ウィルミントン、チャールスリーバーラボラトリ)の小丘部に注入する。2日な

いし7日後に、これらの動物は頭部を切断により殺して、眼球を摘出し、網膜を素早く切除する。網膜を解離させ、[Lipton et al., J. Physiol., 385:361,

(1987)」 (但し、硝子体中の濃度である3 mM以上の $[Ca^{++}]$ を用いた場合は、NMDAレセプター媒介神経毒性を高める Mg^{++} を除外したことを除く—「Levy et al. Neurology, 40:852-855 (1990) ; Hahn et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 85:6556-6560 (1988)」を参照のこと) において記載されているようにイーグル最小必須培地(MEM、カタログ番号1090、ニューヨーク州 グランドアイランド ギブコ社)に0.7% (w/v) のメチルセルロース、2 mMのグルタミン、 $1 \mu g/ml$ ゲンタマイシン、16 mMデキストロースおよび5% (v/v) ラット血清となるように添加したもので培養する。これらの細胞を35 mm組織培養皿中、ポリ-L-リジンでコートした75 mm²のガラス製カバーにて平板培養する。次いで、グルタミン酸塩を添加する。同胞培養細胞には、グルタミン存在下(例えば25 μM) または非存在下、種々の量のNMDAレセプターチャンネル複合体拮抗物質または非NMDA拮抗物質を、加える。

生存細胞は、5% CO₂/95%空気の下、37℃で1日培養してから測定される。神経節細胞は、蛍光ブルー色素が長時間存在することによって確実に同定することが出来る。網膜神経節細胞が蛍光ジアセテートを取り込み、かつこれを分解し、蛍光を解離する能力は、上記したハーンら(Hahn et al.)の引用文献において詳細に記述されたように、これら細胞の生存性の指標となる。色素の取り込みおよびその開裂は、パッチ電極で測定した正常な電気生理学的性質と相関関係を有する。

このような生存性試験を行うために、15ないし45秒間、細胞培養培地を、0.0005%フルオレシンジアセテートを含む生理食塩水に取り替えて、次いで細胞を生理食塩水中で洗浄する。フルオレシン染料を含有しない(従って、生存していない)網膜神経節細胞は、位相差光学系および紫外線蛍光光学系の双方において目視可能である。なお、後者はマーカー染料である顆粒青色色素が継続して存

在するため、目視可能である。その他の死滅した神経節細胞は、崩壊・分解し、残屑のみが残存する。これとは逆に、生存能力のある網膜神経節細胞は、紫外線照射下で青色を示すだけでなく、フルオレシンに適合したフィルターを用いた場合、黄-緑色の蛍光を示す。即ち、二つの交換可能な蛍光フィルターセットを使

用すると、培養液中の生存神経節細胞の数を迅速に測定することが出来るが、生存神経節細胞は、単独ニューロンとしてか、または小さな集落中でその他の細胞とともにその中に含まれて（通常は、単独対集落がほぼ1：10の割合で）存在している。次いで、一元配置分散分析と次いでシェッフェの平均値多重比較を行うことからなる統計解析を行って、グルタミン酸塩毒性促進を防止する上でNMDA拮抗物質および／または非NMDA拮抗物質等の薬剤の有効性を決定する。

用法

有効なレセプター拮抗物質は、緑内障に関連した網膜神経節細胞の損傷・傷害または死滅を低減させる。上記したように、血液-脳関門および血液網膜関門を通過する好適な化合物は、好ましくは、錠剤、液体賦形剤や懸濁液を含む公知の生理学的に受容可能な賦形剤中において局所的にまたは経口で投与される。当該技術分野に通暁した当業者は、許容可能な治療薬を処方する方法を理解するであろう。

拮抗物質は、当該技術分野で公知である医薬化合物を用いて配合調剤して製剤とすればよい；このような拮抗物質化合物の正確な処方や用量は、投与方法に依存して異なる。一般的に、かかる拮抗物質の一日当たりの有効投与量は、0.01から1000mg/kgまでである。

その他の態様

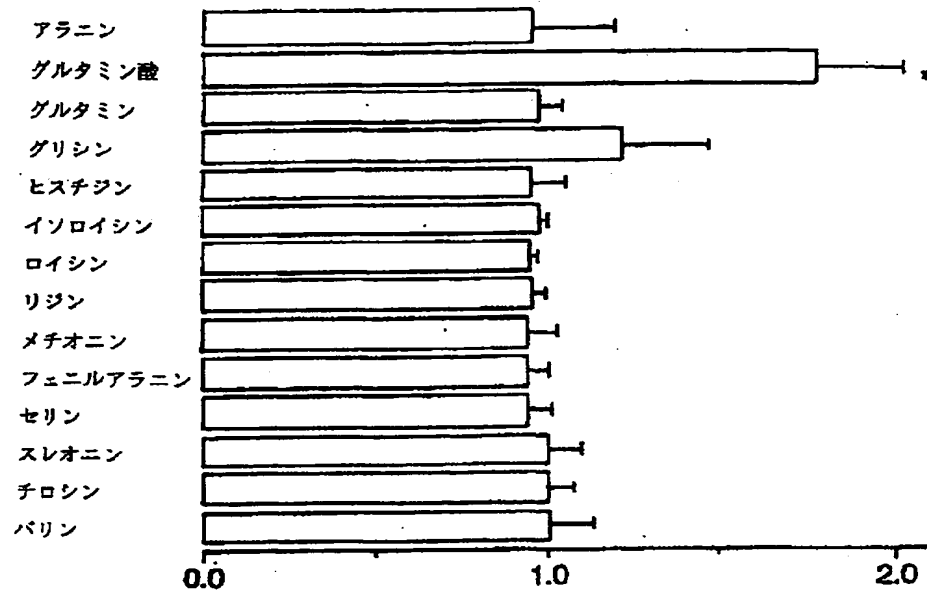
その他の態様は、以下に記載するクレームの範囲に含まれる。例えば、本発明の方法は、その他の治療方法、例えば本明細書において記載したような眼内圧力を低下させるよう意図される方法等と組合せて、緑内障に関連した網膜神経節細胞傷害を治療する目的として用いることができる。本発明の方法において、有用

な化合物は、軸索が視神経からなる網膜神経節細胞に、かかる化合物を侵入させるような手段であれば如何なる手段によっても投与することができる。本発明において有用な化合物としては、緑内障が介在した細胞外グルタミン酸塩濃度の上昇による網膜神経節細胞のニューロン傷害を低減させるように作用するか、またはグルタミン酸塩のNMDAレセプターへの結合を低下させる興奮性アミノ酸レセプター（NMDAおよび非NMDA亜型の双方）の拮抗物質が挙げられる。こ

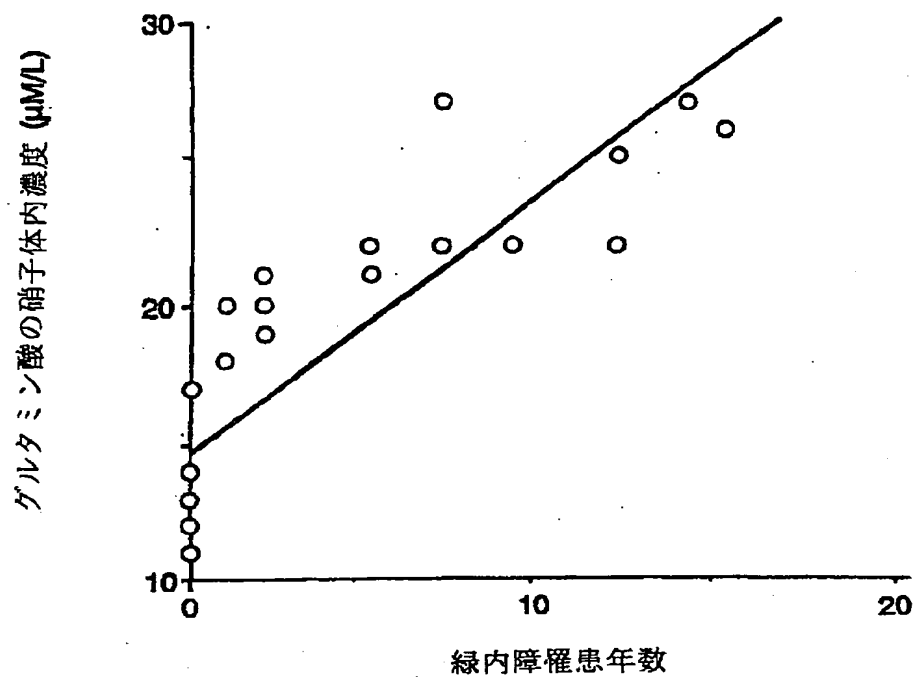
のような拮抗物質は、転形部位または協同作動部位において作用することによって、またはレセプターの活性化によって開始される一連の事象を遮断することによって、細胞の死滅を阻止するよう作用することが可能である。

その他の態様は、以下に記載するクレームの範囲に含まれる。

【図1】



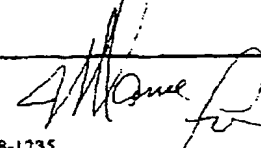
【図2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US93/11833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(5) :A61K 31/135 US CL :514/650 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/650 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	Brain Research, volume 297, issued March 1991, (Elsevier Science publishers Biv.), N. Slicher "Calcium channel antagonists attenuate NMDA receptor-mediated neurotoxicity of retinal ganglion cells in culture", pages 297-302. See the entire document.	1-23		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 08 MARCH 1994		Date of mailing of the international search report MAR 31 1994		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Zohreh Fay ach  Telephone No. (703) 308-1235		

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/21	A D D	9455-4C	
35/56		7431-4C	
35/58		7431-4C	
38/16			
38/46			

(72)発明者 ドレイヤー エヴァン ビー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ニ
ュートン オーバー ロード 58

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成13年4月17日(2001.4.17)

【公表番号】特表平8-506807

【公表日】平成8年7月23日(1996.7.23)

【年通号数】

【出願番号】特願平6-514315

【国際特許分類第7版】

A61K 45/00

// A61K 31/13 ABL

31/195 AED

31/21 ADD

35/56

35/58

38/16

38/46

【F I】

A61K 45/00

31/13 ABL

31/195 AED

31/21 ADD

35/56

35/58

37/04

37/54

手続補正書

平成12年11月2日

特許庁長官殿

1. 事件の表示 平成6年特許第514315号

2. 修正をする者

住 所 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ガストン
 チャールズ ストリート 243
 名 称 マサチューセッツ アイ アンド イアー
 インフアーマリー
 国 籍 アメリカ合衆国

3. 代理人

住 所 〒300-0847
 茨城県1.新市面町1-1-1
 関鉄つくばビル6号
 電話 (0298) 41-2001

氏 名 (一〇〇-〇-〇) 大島上 清水 初志



4. 特許請求の範囲

5. 補正対象項目名 請求の範囲

6. 補正の内容 原稿の通り

請求の範囲

1. 非興奮性神経の線内腔に開通した細胞神経細胞の傷害・損傷からヒト患者を保護する方法であって、前記方法が、グルタミン酸毒性促進の拮抗物質からなる薬剤を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけヒトの患者に投与することからなり、前記拮抗物質が血液脳関門および血液脊髄関門を通過することが可能であることを特徴とする方法。
2. ヒト患者において線内腔に開通した傷害・損傷から細胞神経細胞を保護する方法であって、前記方法が、グルタミン酸毒性促進の拮抗物質からなる薬剤を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけヒトの患者に投与することからなり、前記拮抗物質が、ヒト電位依存性Ca⁺⁺チャンネルに対する直接的な影響が実質的に存在しないことを特徴とする方法。
3. 非興奮性神経の線内腔に開通した細胞神経細胞の傷害・損傷からヒト患者を保護するための薬剤を製造する方法において、前記薬剤が、グルタミン酸毒性促進の拮抗物質を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけ含有し、なお前記拮抗物質が血液脳関門および血液脊髄関門を通過することが可能であることを特徴とする方法。
4. ヒト患者において線内腔に開通した傷害・損傷から細胞神経細胞を保護するための薬剤を製造する方法において、前記薬剤が、グルタミン酸毒性促進の拮抗物質からなる薬剤を前記毒性促進を低減せしめるに有効な量だけ含有し、前記拮抗物質が、ヒト電位依存性Ca⁺⁺チャンネルに対する直接的な影響が実質的に存在しないことを特徴とする方法。
5. 前記拮抗物質が血液 脳関門および血液 脊髄関門を通過することが可能である、請求項2または請求項4記載の方法。
6. 前記線内腔が慢性閉塞性気管支炎である、請求項1から4のいずれか記載の方法。
7. 前記線内腔が慢性閉塞性気管支炎である、請求項1から4のいずれか記載の方法。

載の方法。

8. 前記線内腔が偽膜性線内腔である、請求項1から4に記載の方法。
9. 請求項2または請求項4に記載の方法において、前記拮抗物質が血液 脳関門および血液 脊髄関門を通過することが可能である方法。
10. 請求項1から4のいずれかに記載の方法において、前記薬剤が前記患者に対して局所的に投与される方法。
11. 請求項1から4のいずれかに記載の方法において、前記薬剤が前記患者に対して経口によって投与される方法。
12. 請求項1から4のいずれかに記載の方法において、前記薬剤が前記患者の腸管内に投与される方法。
13. 前記拮抗物質がNMDAレセプター-チャンネル複合体の拮抗物質である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。
14. 前記拮抗物質が、NMDAレセプター-チャンネル複合体を介して作用しないグルタミン酸毒性促進の拮抗物質である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。
15. 前記拮抗物質が表2に掲げられた拮抗物質である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。
16. 前記薬剤が慢性的に投与される、請求項1から4のいずれかに記載の方法。
17. 表2に掲げられたグルタミン酸毒性促進の拮抗物質が、表3、表4または表5に掲げられたグルタミン酸毒性促進の拮抗物質と組合せて用いられる、請求項1から4のいずれかに記載の方法。
18. 前記薬剤がさらに、表2に掲げられたグルタミン酸毒性促進の拮抗物質に、表3、表4または表5に掲げられたグルタミン酸毒性促進の拮抗物質を組合せてなるものである、請求項3から4のいずれかに記載の方法。
19. グルタミン酸毒性促進の前記拮抗物質が表2に掲げられた化合物である、請求項7に記載の方法。

20. グルタミン酸毒性促進の前記拮抗物質が表2に掲げられた化合物である、請求項8に記載の方法。
21. グルタミン酸毒性促進の前記拮抗物質が表2に掲げられた化合物である、請求項9に記載の方法。
22. グルタミン酸毒性促進の前記拮抗物質が、細胞からのグルタミン酸の放出を制限する化合物である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。
23. グルタミン酸毒性促進の前記拮抗物質が、グルタミン酸と細胞内のグルタミン酸レセプターとの相互作用の阻害を阻害する阻害剤である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。